

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik Basel
(Vorsteher; Professor Dr. H. STAUB)

**Untersuchungen am optisch nachweisbaren Blutfett
mit einer einfachen Mikromethode im Zusammenhang
mit dem Atheroskleroseproblem**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Georg Hartmann

von Luzein (Graubünden)

Basel 1957

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt
auf Antrag von Professor Dr. H. STAUB,
Tag der Promotion: 28. 11. 1957

Meinen Eltern

Sonderdruck aus
Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin
Band 130, Seite 83—106 (1958)
Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Basel (Vorsteher: Prof. Dr. H. STAUB)

Untersuchungen am optisch nachweisbaren Blutfett mit einer einfachen Mikromethode im Zusammenhang mit dem Atheroskleroseproblem*

Von

GEORG HARTMANN

Mit 9 Textabbildungen

(Eingegangen am 6. Dezember 1957)



A. Einleitung

1950 fanden GOFMAN und Mitarbeiter eine Vermehrung gewisser hochmolekularer Lipoproteide des menschlichen Blutes bei Atherosklerose-Patienten. Bei derselben Gefäßkrankheit beschrieb MORETON eine verstärkte alimentäre Chylomikronämie. In zahlreichen Arbeiten ist seither eine Verknüpfung der Blutlipide mit Atherosklerose allgemein betont worden. Nach den bisherigen Ergebnissen ist weniger eine einzelne Lipidklasse — wie zum Beispiel das Cholesterin — pathogenetisch von Bedeutung, als vielmehr eine besondere Verteilung von Lipidgemischen im Blut.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit: a) einer Beschreibung der hochmolekularen Serumfettpartikel, b) einer Mikromethode zur Messung der lipämischen Plasmatrübung und c) Fettdoppelbelastungen als klinischem Test für die Atherosklerosediagnose.

B. Chylomikronen und Lipoproteide

1. Chylomikronen. *Historisches.* 1665 beobachtete BOYLE „milchiges“ Blutserum nach Nahrungsaufnahme. HEWSON stellte 1774 mikroskopisch die Partikelstruktur des Chylus fest und dessen hohen Fettgehalt. Als „molecular base of the chyle“ bezeichnete GULLIVER 1840 die kleinen Teilchen und identifizierte diese auch im Blut. Als „fat dust“ wurden die Fettpartikel erneut von MUNK (1891) beschrieben und als „Hämokonien, einen bisher nicht beobachteten Formbestandteil des Blutes“ von MÜLLER (1896).

Von GAGE u. FISH stammt der Begriff Chylomikronen; damit wurden 1924 die grobdispersen Fettpartikel bezeichnet, die im Anschluß an eine Fettaufnahme im Blut auftreten.

Morphologie. Die Chylomikren (Chy) sind kugelige Körperchen von $35\ \mu$ — $1\ \mu$ Durchmesser (ELKES u. FRAZER).

* In Anlehnung vor allem an den angelsächsischen Sprachgebrauch geben wir der Bezeichnung „Atherosklerose“ den Vorzug, da sie die Prozesse der (Media-) Sklerose und der (Intima-)Verfettung (= Atheromatose) vereinigt.

Ohne Dunkelfeld sind nur wenige der größten Teilchen bei starker Abblendung im Mikroskop sichtbar.

Eigene Versuche einer Größenbestimmung mit fraktionierter Filtration (Membranfilter) von lipämischem Serum (Mensch) ergaben: Bei einer mittleren Porengröße der Membranen von 600 μ werden rund 10% aller Teilchen eliminiert. Beträgt die Porengröße durchschnittlich 200 μ , so bleiben 80% der Teilchen im Rückstand. Die Hauptmenge der (eine Trübung verursachenden) Chylomikronen hat demnach eine Größe von 200—600 μ . Die Größe kann jedoch mit der Art des resorbierten Fettes variieren: SWANK u. ROTH beobachteten beim Hund nach Lebertranfütterung weit größere Partikel als nach Triolein.

Im *Dunkelfeld* zeigen die Chy lebhafte Brownsche Bewegung. Der Grad der Lichtbrechung hängt von der Teilchengröße ab. Nach FRAZER u. STEWART unterscheidet man größere und mittelgroße „bright“- von kleinen „dull“-Partikeln, die bei Auftreffen von Licht nur noch matt aufleuchten.

Chemie. Bis 1938 wurden die Chy von den einen Autoren als Fettpartikel, von anderen als Proteine betrachtet. Die Resultate neuerer Untersuchungen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1. Zusammensetzung der Chylomikronen

	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Neutralfett	96	80—85	?	89,2	87,5	97 %
Cholesterin	0,5—1	15—20	5	—	—	3 %
Phospholipide	2—2,5	—	?	8,5	7,5	— %
Proteine	0,04	?	?	2	?	? %
Kohlenhydrate	?	?	?	0,3	0,2	? %

1. ROBINSON, 2. MARDER, 3. GOFMAN, 4. LAURELL (Rattenlymphe), 5. LAURELL (Ascites-Chy), 6. SWANK-WILMOT (Hunde-Chy).

Charakteristisch ist der hohe Neutralfettgehalt. Die Uneinheitlichkeit der übrigen Komponenten erklärt sich zum Teil aus der Zufuhr verschiedenartiger Fettstoffe, zum Teil ist dafür die Partikelgewinnung durch Zentrifugieren verantwortlich (exaktere Resultate ließen sich nach Gewinnung der Chy durch Filtration erzielen).

Für die *Stabilität* soll nach FRAZER ein Proteinfilm, wahrscheinlich aus β -Globulinen bestehend, sorgen. — Nach ROBINSON wäre dafür eine Oberflächenschicht aus Phospholipiden verantwortlich. Abkühlung auf -18°C wie Erhitzung auf 100°C soll nach SWANK u. ROTH die Chy nicht zerstören. — Bei p_{H} 5,3 verlieren die Chy ihre Beweglichkeit und flocken teilweise aus (ELKES u. FRAZER); von p_{H} 5—1 sind die Teilchen normal beweglich, unter p_{H} 1 erfolgt Ausfällung.

Bestimmungsmethoden. a) *Chylomikrenzählung.* Eingeführt von GAGE u. FISH. Nach einer verbesserten Technik (FRAZER u. STEWART; BECKER u. Mitarbeiter) werden im Dunkelfeld bei starker Vergrößerung meist nur die großen hellen Partikel gezählt. Kleinste Serumengen genügen. Die Methode liefert keine Vergleichswerte, da die Zahlen mit der Technik stark variieren. Die Chy-Zählung ist heikel und mäh-

sam, ihre Fehlerbreite beträgt ca. 20%. Sie eignet sich zur Bestimmung kleiner Partikelzahlen, z. B. von Nüchternwerten; die Nephelometrie vermag hier kleinere Abweichungen nicht mehr zu unterscheiden.

b) *Trübungsmessung*. Dabei wird im Nephelometer das Streuungslicht der Partikel direkt gemessen; häufiger wird es im Photometer durch Bestimmung der Extinktion einer Serumprobe indirekt erfaßt. Die Trübung ist eine einfache Funktion aller Partikel mit Tyndalleffekt. Einheit ist die optische Dichte (o. D.); sie ermöglicht einen Vergleich verschiedener Resultate.

Die Technik der Nephelometrie wird weiter unten beschrieben. Die Methode ist einfach und liefert gut reproduzierbare Resultate. Ohne Benützung einer Mikromethode erfordert sie jedoch relativ viel Blut.

c) *Elektrophorese*. Die Wanderungsgeschwindigkeit ist vor allem eine Funktion der elektrischen Ladung von Teilchen, weniger ihrer Größe, Form und Dichte. Bei der Papierelektrophorese spielen daneben Adsorptionsvorgänge eine gewisse Rolle. Chy wandern in der freien Elektrophorese zum Großteil mit den α -Globulinen und nur die kleineren Partikel mit der β -Fraktion (SWAHN, LAURELL). — Lymphchylomikren finden sich in der Albuminfraktion (FRAZER, LAURELL).

Bei der Papierelektrophorese wandern Chy nicht oder nur wenig: Sie finden sich als breite Bande zwischen Auftragslinie und β -Lipoproteiden.

d) *Ultrazentrifugierung*. Diese Methode wird kaum zur Erfassung der Chy allein verwendet, da sie einen großen Aufwand erheischt. Nach GRÜNER u. HILDEN erreichen die grobdispersen Partikel die höchsten Flotationswerte; sie bilden die Sf-Klasse 75—400.

Nach GOFMAN sollen auch die Sf 30—70-Werte bei der gewöhnlichen alimentären Lipämie auftreten; diese entsprechen wahrscheinlich den kleinsten, kaum noch lichtbrechenden Chy.

Physiologie. Die Chy sind die Transportform des frisch resorbierten Nahrungsfettes. Die ungespalten resorbierten Fettpartikel dürften zum Großteil identisch sein mit den nachher in der Lymphe und im peripheren Kreislauf auftretenden Teilchen. Nach FRAZER werden größere Partikel als $0,5 \mu$ nicht mehr unhydrolysiert resorbiert. Die großen Chy müssen demnach in den ersten Abschnitten der Darmlymphgefäße gebildet werden. Dies gilt auch für die Partikel, die aus der Resorption von freien Fettsäuren entstehen (SINGER und Mitarbeiter; REISER u. BRYSON; TIDWELL; BERGSTRÖM und Mitarbeiter). Auch außerhalb der Chylusgefäße scheint eine Neubildung von Chy möglich zu sein. ERMALA und Mitarbeiter haben bei Mäusen durch subcutane Injektion einer Fettemulsion eine sichtbare Lipämie erzeugt.

Nach ALBRINK soll jedes Serum, das über 20 mAeq. Neutralfett enthält, trübe werden. Tatsächlich treten bei hohen Gesamtfettwerten Dauertrübungen auf; doch sind diese weder konstant, noch an einen bestimmten Fettgehalt gebunden. — Nur etwa 20% der Plasmalipide liegen in molekularer Verteilung vor (JAHNKE). Die Hauptmenge geht Bindungen mit Globulinen ein unter Bildung von Lipoproteiden. Nimmt das Plasmafett infolge einer Stoffwechselstörung stark zu, so werden die fettreichen Chy als Transportform günstig sein. Möglicherweise liegt aber der Gesamtfettzunahme primär ein Defekt im Abbau der Chy zugrunde.

Der Klärungsvorgang. Durch ihn erfolgt die Klärung des Plasmas von den Chy, die unter physiologischen Bedingungen nach dem Verlassen des Ductus thoracicus nur kurze Zeit im Kreislauf verweilen. Seit einigen Jahren wird für den Klärungsprozeß ein *Klärungsfaktor* (KF) verantwortlich gemacht. Auf Grund zahlreicher experimenteller Daten, die vor allem in Tierversuchen gewonnen wurden, ergibt sich in summarischer Zusammenstellung etwa folgendes Bild des Klärungsvorganges: Beim Menschen und vielen Säugern läßt sich durch intravenöse Heparinverabreichung ein KF exogen erzeugen (HAHN, LEVER; SHORE et al.; SWANK; GRÜNER et al.)

Außer Heparin vermögen auch Treburon (BROWN), Hesperidin (MARSINGER), sulfurierte Polysaccharide (CONSTANTINIDES) sowie Chlorpromazin (KOVACS et al.) auf gleiche Weise KF zu erzeugen. Der KF behält seine Wirkung auch „in vitro“, selbst gegenüber bestimmten artefiziellen Fettemulsionen (ANDERSON u. FAWCETT; SCHWARTZ et al.). KF-Bildung „in vitro“ scheint bis jetzt nicht beobachtet worden zu sein.

Über die Wirkungsweise des Klärungsfaktors liegen verschiedene Angaben vor: Nach ROBINSON u. FRENCH, SWANK u. WILMOT, ZÖLLNER et al. soll die Teilchenverkleinerung vorwiegend chemisch-physikalisch erfolgen. GROSSMAN; SHORE et al., PALM et al., KORN und andere finden dagegen nach Einwirkung des KF eine Zunahme der freien Fettsäuren und selbst von Glycerin im Substrat und nehmen daher eine chemische Aufspaltung an.

Der KF ist sehr wahrscheinlich ein Enzym. Zahlreiche Befunde sprechen dafür: Ein Wirkungsoptimum bei 35—40°C (MENG et al.); die Inaktivierung bei Erwärmen des KF-haltigen Serums auf über 56°; die Hemmung der Aktivität durch Spaltungsprodukte (Fettsäuren); die Inaktivierung durch Fermenthemmer wie DIFP (Diisopropylfluorophosphat; SHORE). OVERBECK u. VAN DER VIES bezeichnen den KF daher als „Lipoproteinase“. Der Faktor wurde von gewissen Autoren (SPITZER) in den Albuminen, von anderen in den Globulinen (BROWN) nachgewiesen. Nach ANFSEN verwandelt eine lösliche Gewebssubstanz die Plasmafraktion IV—1 (nach COHN) in Gegenwart von Heparin in den Klärungsfaktor. KF wurde auch in verschiedenen Tierorganen (Lunge, Rattenherz) gefunden.

Wieweit dieser exogene (d. h. durch parenterale Heparininjektion usw. provozierte) KF mit dem für die physiologische Klärung verantwortlichen endogenen Klärungsfaktor identisch ist, kann im Moment nicht entschieden werden. ENGELBERG konnte beim Menschen endogenen KF nachweisen, den er mit dem Heparin-KF identifiziert.

Eine rein mechanische Absiebung der Chy in gewissen Capillargebieten (vor allem der Lunge: SCHRADE, Inderbitzin), analog dem Auffang injizierter hochmolekularer Körper in den Lungencapillaren des Kaninchens (STAUB et al.) kann den Klärungsvorgang allein kaum erklären. Hingegen ist die Anhäufung der Chy in bestimmten Capillargebieten als Vorstufe des enzymatischen Abbaus durch einen KF durchaus möglich.

Eine absolute Klärung tritt auch nach längerer Fastenzeit nicht ein; einzelne Chy finden sich immer im Dunkelfeld. — Eine Kontrolle von 6 Nüchternproben (nach 14stündigem Fasten) von Normalpersonen ergab mit Zählung (modifizierte Technik nach MARDER) 6—33 Partikel in 5 Einheitsfeldern à 100 kleine Quadrate. Das sind in absoluten Werten 12—60 000 Partikel pro mm³. Vergleichsweise steigen die Werte nach Fettbelastung auf das 60—100fache an. Die Frage, ob es sich bei den nach längerem Fasten im Dunkelfeld sichtbaren Teilchen überhaupt um Chylomikronen handelt, oder ob nicht noch andere Kolloide vorliegen könnten, analog jenen des Urins, ist unseres Wissens bis jetzt noch nicht untersucht worden.

Der quantitative Anteil der Chy am Gesamtfett variiert, wie dieses selbst, sehr stark. Im Verlauf einer alimentären Lipämie kann der Gesamtfettgehalt um mehrere Hundert mg-% zunehmen; der Anteil der Chylomikronen am Totalwert kann dabei auf ein Drittel und mehr anwachsen. Die entsprechende Nüchternrelation beträgt nur wenige

Prozente. Eigene Gesamtfettbestimmungen während 2 Fettbelastungen ergaben einmal eine Zunahme um 40 mg-% (bei einem Anstieg der optischen Dichte (o. D.) von 0,072), das andere Mal um 110 mg-% (Zunahme der o. D. um 0,300).

Pathophysiologie. Jede Chylomikronämie (ChyM) im Nüchternzustand (8—10 Std nach der letzten Fettmahlzeit) ist pathologisch. Eine solche findet sich vor allem bei essentieller Hyperlipämie, familiärer Hypercholesterinämie und Xanthomatose, bei schweren Nephrosen, Myxödem und starken Blutungsanämien. Einzelne dieser Krankheitsbilder zeigen gleichzeitig stark erhöhte Gesamtfettwerte, womit die Serumtrübung teilweise erklärt ist (s. S. 85); für andere Fälle ist eine Erklärung nicht möglich. Pathologisch sind ebenfalls alimentäre Serumtrübungen, die länger als 8 Std nach einer massiven Fettzufuhr persistieren. BECKER hat eine mehr als 12 Std dauernde ChyM nach Fettbelastung bei alten Individuen festgestellt; dieser Befund konnte weder von anderen Autoren noch von uns bestätigt werden. Hingegen hat MORETON, wie schon angedeutet, eine Hyper-ChyM bei Atherosklerotikern nach Fettbelastung festgestellt. Diese Frage wird auf S. 100 weiterverfolgt.

2. Lipoproteide (Lipoproteine). Diese Stoffklasse hat erst seit einigen Jahren stärkere Beachtung erlangt. 1901 erschien die erste Mitteilung über Fett-Eiweißverbindungen des Blutes (NERKING). 1929 isolierte MACHEBOEUF mit Salzfällung aus Pferdeplasma hochmolekulare Protein-Lipid-Komplexe, die er als „cénapses lipoprotéidiques“ beschrieb. BLIX, TISELIUS et al. stellten 1941 mit Elektrophorese 2 verschiedene Globulin-Lipidverbindungen dar, „Alpha“ und „Beta“ genannt. PEDERSEN isolierte 1945 mit der Ultrazentrifuge eine wenig dichte, stark lipidhaltige X-Fraktion. 1949 fraktionierten GOFMAN et al. mit Ultrazentrifuge und Floationsmethode aus Serum verschiedene Lipoproteidklassen.

Die Lipoproteide repräsentieren, wie schon erwähnt, etwa 80% der Plasmalipide. Sie unterliegen somit den gleichen Schwankungen wie diese; ihre Labilität zeigt sich in den stark wechselnden Gesamtfettwerten. Gilt doch für die chemisch bestimmten Totallipide ein Normalbereich von etwa 400—800 mg-%; die individuellen Werte können sich aber innerhalb von Stunden ohne neue Fettzufuhr um mehr als 20% verändern.

Die Bildung der Lipoproteide folgt nicht stöchiometrischen Gesetzen. Dies erschwert eine Klassifizierung. Wohl treten einzelne gut charakterisierte Gruppen hervor; ihre Grenzen sind unscharf und bei jeder Bestimmungsmethode wechselnd. Eine Erklärung dafür liegt in der „ambivalenten“ Eiweiß- und Lipidnatur desselben Partikels. Nach ONCLEY u. GURD soll die Oberfläche der β -Lipoproteide mosaikartig mit Phospholipiden und Proteinen belegt sein.

Bestimmungsmethoden. a) *Aussalzung.* Die Löslichkeit der Teilchen hängt weitgehend vom Proteinanteil ab. Eine leichter lösliche α -Gruppe läßt sich von einer β -Fraktion trennen. Die Methode hat (für die Lipoproteide) kaum praktisches Interesse.

b) *Aethanol-Fraktionierung nach COHN.* Die Lipoproteide finden sich in den Fraktionen III—0 (α -Gruppe) und IV—1 (β -Gruppe). Das Verfahren eignet sich zur Gewinnung größerer Substanzmengen.

c) *Elektrophorese*. Die Filterpapier-Elektrophorese wird klinisch häufig verwendet. Eine Laufzeit von 2 Std hat sich als genügend erwiesen, womit die Methode raschere Resultate liefert als die Proteintrennung. — Als Farbstoffe haben sich Sudanschwarz und Ölot-0 bewährt; sie ergeben qualitativ und quantitativ etwas unterschiedliche Werte. Im Sudanschwarz-Pherogramm läßt sich eine rascher wandernde α -Fraktion von einer β -Bande unterscheiden. Etwa 20% der angefärbten Lipide wandern nicht oder nur wenig. Ob diese letzteren allein den Chylomikronen entsprechen, ist auch nach unseren Befunden an Chy sehr fraglich. — Die Bezeichnungen „Alpha“ und „Beta“ stimmen nur entfernt mit der Proteinnomenklatur überein: Die α -Lipoproteide finden sich hauptsächlich auf Höhe der Albuminzacke und berühren noch den α_1 -Bereich, die β -Gruppe schließt an die β -Globuline an und dehnt sich über die γ -Zacke hin aus ohne genaue Grenzbildung gegen die wenig wandernden Restlipide (bei der Ölot-0-Färbung werden die letzteren gar nicht dargestellt). Die bisherige Methodik gestattet keine genaue quantitative Auswertung; zuverlässig sind nur die relativen Werte.

d) *Ultrazentrifugierung*. Mit Hilfe der Flotationsmethode (Zentrifugieren in Medien höherer Dichte) lassen sich die Lipoproteide klassenweise auftrennen und quantitativ präparieren. — Die Flotationsgeschwindigkeit ist eine Funktion der Teilchendichte und des Molekulargewichtes. Nach der Technik von GOFMAN, LINDGREN u. ELLIOTT werden 2 verschieden dichte Lösungsmittel verwendet (D 1,063 und D 1,21). Bei einer Dichte von 1,063 scheiden sich die „low-density“-Lipoproteide ab; sie lassen sich in Svedbergeinheiten klassifizieren von S_f 2 bis S_f 400 (1 S = Wanderungsgeschwindigkeit von 10^{-13} cm/s/dyn/g). Im dichteren Medium (D 1,21) lassen sich die quantitativ untergeordneten „high-density“-Lipoproteide (mit Dichten von 1,07—1,12) bestimmen. — Die Ultrazentrifuge liefert die exaktesten Resultate. Ihre Handhabung ist aber kompliziert, teuer und zeitraubend.

Ein Vergleich der mit den verschiedenen Methoden gewonnenen Resultate veranschaulicht die Inhomogenität der Lipoproteide als Plasmabestandteile: Die mit den Methoden a—c separierten α - und β -Gruppen entsprechen einander nur annähernd. Die nach COHN bestimmten β -Lipoproteide entsprechen den Flotationswerten S_f 4—6. Bei dieser nicht ganz geklärten Korrelation sind die im Zusammenhang mit dem Atheroskleroseproblem über Lipoproteide publizierten Resultate eher vorsichtig aufzufassen.

Chemie der Lipoproteide. Näher untersucht wurden bis jetzt nur die β -Lipoproteide nach COHN, von ONCLEY u. GURD.

Molekulargewicht; angenähert 1300000, Proteine: 23%, Lipide: 76,7%, davon Cholesterinester 39,1%, freies Cholesterin 8,3%, Phospholipide 29,3%.

Daneben wurden Spuren von Oestrogenen und Carotinoiden gefunden. Das Verhältnis Cholesterin:Phospholipide ist hoch (2.5). Der Durchmesser der Moleküle wurde mit etwa $18,5 \mu$ bestimmt. 44000 H_2O -Moleküle sorgen für genügende Hydratation eines Partikels.

Von den α -Lipoproteiden ist bekannt, daß der Lipidanteil 60% beträgt gegen 40% Proteine bei einem Molekulargewicht von etwa 200000. Der Phospholipidanteil ist erhöht.

Physiologie-Pathophysiologie. Die Lipoproteide sind die Zustands- und Transportform der Plasmalipide (mit Ausnahme des frisch resorbierten Fettes). Die Proteinbindung verleiht den Fettsubstanzen Wasserlöslichkeit. — Die Bildung der Lipoproteide erfolgt wahrscheinlich in der Leber. Nach GOFMAN „represent all the molecules from S_f 40 to S_f 4 (and possibly into the high density class) a sequence of molecules in a metabolic chain involved in the ultimate utilization of glyceryl-ester and/or

fatty acids“. Es liegt kein zwingender Grund vor, diese Kette bei S_f 40 abbrechen zu lassen; vielmehr scheint der Übergang zu den höheren und damit weniger dichten S_f -Klassen, der stetig erfolgt, die natürliche Verwandtschaft der eigentlichen Lipoproteide zu den Chylomikronen anzuzeigen. Diese sind letztlich nichts anderes als das „Ausgangsmaterial“ für die niederen S_f -Klassen. Im Moment ist aber weder der erste Schritt, noch sind weitere Vorgänge in diesem Abbauprozess aufgeklärt. Bekannt sind folgende Tatsachen: Werden einem Kaninchen Lipoproteide hoher S_f -Klassen i. v. injiziert, so verwandeln sich innerhalb einiger Stunden die großen Moleküle in solche niederer S_f -Werte (PIERCE). Werden hingegen Lipoproteide der S_f -Klassen 5—15 appliziert, so verschwinden diese aus dem Serum, d. h. eine Umwandlung in höhere Klassen findet nicht statt. Die *Heparinwirkung* könnte den physiologischen Abbauprozess (der für die größeren Partikel mit dem Klärungsprozess identisch ist) der Lipoproteidskala wohl imitieren: Kleine Mengen Heparin i. v. injiziert „klären“ die S_f 100—400-Lipoproteide (= Chy) fast augenblicklich (s. S. 85); die S_f 20—100-Werte werden nach ca. 15 min abgebaut (GRAHAM), während die S_f 12—20-Klasse erst nach etwa 6 Std verändert wird. Die Stabilität gegenüber Heparin bzw. dem Klärungsfaktor scheint geradezu eine Funktion des Proteingehaltes zu sein.

Welche speziellen Aufgaben die Lipoproteide im Stoffwechsel neben ihrer Lipidträgerrolle noch erfüllen, ist bisher nicht bekannt. Nach LEWIS findet sich in allen Lipoproteidfraktionen Tokopherol.

Physiologische Abweichungen des Lipoproteidspektrums: Die Altersunterschiede sind wenig charakteristisch. GOLDBLOOM fand keinen signifikanten Unterschied in der Lipoproteidverteilung (Ultrazentrifuge und Elektrophorese) zweier Patientengruppen mit einem Durchschnittsalter von 90 bzw. 33 Jahren. Nach ACKERMANN sollen die S_f 12—20-Werte beim Mann im höheren Alter beträchtlich absinken; nach GERTLER-OPPENHEIMER nehmen dieselben Werte bei Frauen über 65 Jahren dagegen zu.

Experimentelle Beeinflussungen. *Cortison und ACTH.* Verschiedene Autoren fanden nach langfristiger Applikation dieser Stoffe beim Kaninchen und bei Ratten einen Abfall von Neutralfett. Eine Veränderung der S_f 12—20-Klasse wurde nicht beobachtet. KOBERNICK u. MORE dagegen beschrieben 1950 eine Lipämie beim Kaninchen nach Cortisongaben; DRURY beobachtete 1956 bei Kaninchen unter normaler und Cholesterindiät nach Cortisonbehandlung eine Zunahme der S_f 12—400-Lipoproteide mit Auftreten einer Hyper-ChyM. Nach SEIFTER u. BAEDER läßt sich bei Ratten nach Cortisonbehandlung ein sog. „lipid-mobilizer“ nachweisen, der wahrscheinlich von der Hypophyse produziert werde und bei nüchternen Tieren eine Hyper-ChyM bewirkt.

Äthionin. Bei Fütterung am Hund werden alle Lipoproteide nach kurzer Zeit stark reduziert.

Kältetrauma macht beim Kaninchen eine starke Vermehrung der S_f 20—100-Werte, etwas weniger der S_f 12—20-Klasse mit gleichzeitigem Cholesterinanstieg.

Eine ähnliche Wirkung hat Gesamtbestrahlung des Kaninchenkörpers mit Röntgenstrahlen.

Pathologische Veränderungen des Lipoprotein-Spektrums. Über dieses Problem wurden zahlreiche Arbeiten veröffentlicht, begonnen mit der Mitteilung von GOFMAN et al., daß bei *Atherosklerose* und speziell der experimentellen *Atherosklerose* die S_f 12—20-Werte signifikant erhöht seien. Diese These wurde unterstützt von GOTTFRIED, KATZ u. a. Nicht bestätigt wurden die Befunde GOFMANS von COLLENS, JAHNKE, PATERSON u. a. Aufschlußreich sind besonders die Untersuchungen des zuletzt genannten Autors, der den Grad der Gefäßveränderungen autopsisch feststellte und mit den ante mortem erfolgten Lipiduntersuchungen verglich. 1953 hat GOFMAN auch die S_f 20—400 Klassen (und damit auch die Chylomikren) in die atherogene Gruppe mit einbezogen. In dieser lockeren Formulierung kann die Verknüpfung von Lipoproteiden und *Atherosklerose* kaum mehr angezweifelt werden.

Chylomikronen und Lipoproteide: In der Literatur werden diese beiden Gruppen sehr häufig noch als 2 selbständige Stoffklassen behandelt, die scheinbar kaum gemeinsame Züge tragen. Aus der gegebenen Beschreibung dürfte aber hervorgehen, daß die Chy nichts anderes als die abschließende Klasse in einer kontinuierlichen Skala verschiedener Lipideiweißpartikel sind. Unterstützt wird diese Auffassung u. a. noch durch Proteinanalysen der verschiedenen Lipoproteide, die völlig identische Aminosäurenanteile ergaben. Dies schließt eine physiologisch differente Funktion verschiedener Gruppen keineswegs aus. Andererseits dürften Störungen, die scheinbar nur eine ausgewählte Klasse von Lipoproteiden berühren, kaum ohne Rückwirkung auf andere Bereiche des Spektrums bleiben.

Unsere nachfolgenden Untersuchungen beschäftigen sich mit den grobdispersen Lipoproteiden = *Chylomikronen*. Diese sind von besonderem Interesse, da sie:

- a) dank ihres Lichtbrechungsvermögens mit einfachen optischen Methoden leicht erfaßbar sind, die ersten Phasen des Fettstoffwechsels „bewältigen“ und deshalb mit Fettbelastungen fast beliebig produzierbar sind,
- b) nach MORETON, SCHWARTZ u. a. unmittelbar eine *atherogene Rolle* spielen.

Einer kausalen Beziehung zwischen Hyper-ChyM und atherosklerotischen Gefäßveränderungen liegen folgende Ergebnisse zugrunde: HUEPER erzielte durch Injektion hochmolekularer Kohlenhydrate (Polyvinylalkohol, Methylcellulose, Pektin, „Acacia“) an Kaninchen der *Atherosklerose* ähnliche Gefäßveränderungen. Bei einigen Krankheitsbildern mit Dauer-Hyper-ChyM (Xanthomatose, Myxödem u. a.) tritt stark gehäuft *Atherosklerose* auf. Beim experimentell atherosklerotischen Hühnchen und Kaninchen findet sich eine Hyper-ChyM. Aus diesen Beobachtungen folgte MORETON die Theorie einer direkten mechanischen Intimaschädigung durch die grobdispersen Lipoproteide. Diese Auffassung wurde bestätigt von SCHWARTZ: Fettbelastungen bei Herz-

infarktpatienten ergaben höhere Trübungswerte nach 3 und 5 Std als bei gesunder Kontrollgruppe. Die Untersuchungen erfolgten wohl etwas knapp nach dem Infarktereignis (1—4 Wochen). ZINN u. GRIFFITH konnten die Resultate von SCHWARTZ nicht bestätigen; bei differenzierter Auszählung der großen und kleinen Chy nach Fettbelastung fanden sie bei den Infarktpatienten eine relative Zunahme der großen Partikel, nicht aber der Gesamtzahl. Über eine Erhöhung der Neutralfette bei Herzinfarkten berichten HAUSS u. BÖHLE. Bei älteren Atherosklerotikern fand POMERANZE einen erhöhten und verlängerten postprandialen Fettsäureanstieg.

C. Eigene Versuche

I. Methodik der Nephelometrie

1. Bei Verwendung von Venenblut (Makromethode). 6—8 ml Blut werden einer Armvene entnommen und 2—3 Std stehen gelassen. Abgießen des Serums und Zentrifugieren bei etwa 2000 Umdrehungen/min, Umpipettierung in Coleman-Röhrchen von 10 mm Innenweite und Messung der Transmittance im Coleman-Spektrophotometer. Umrechnung der Werte in optische Dichte (o. D.).

2. Bei Verwendung von Fingerblut (einfache Mikromethode). Diese Methode wurde von uns ausgearbeitet, um mit geringer Blutmenge und bei Doppelbelastungen häufigere Bestimmungen machen zu können.

Verwendet wird *Plasma* an Stelle von Serum. Die Werte stimmen jedoch völlig überein. Die Empfindlichkeit ist geringer als bei Verwendung von Venenblut, doch gehen die Werte parallel.

a) Blutgewinnung. Reinigung eines Fingers mit Alkohol und Punktion mit Lanzette, evtl. wird vorher in warmem Wasser erwärmt. Auffangen von 4 Tropfen Blut (leichter Fingerdruck verändert das Resultat nicht) in ein Glaschälchen, das 2—3 mg Citratkristall enthält. Mischen des Blutes mit Glasstäbchen während etwa $\frac{1}{2}$ min, dann Umpipettieren in Coleman-Röhrchen von 100 mm Länge und 2,2 mm lichter Weite bis zur Höhe von 30 mm (Marke) (Abb. 1). (Im Boden des Original-Coleman-Röhrchens wird durch geringes Ausziehen und Abschleifen eine capillare Öffnung von etwa 0,2 mm Durchmesser hergestellt.)

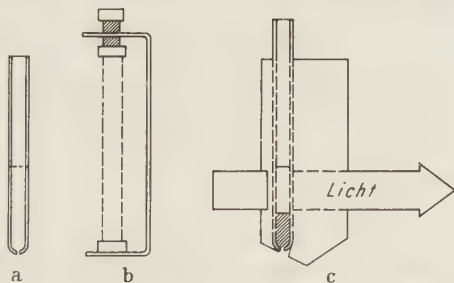


Abb. 1 a—c. a Röhrchen für Coleman-Spektrophotometer. b Röhrchenhalter. c Schnitt durch den Adapter

b) Zentrifugierung. Das Röhrchen wird in den Halter b (Abb. 1) gespannt und während 8 min bei 2000 Umdrehungen/min horizontal zentrifugiert. Nach Herausnahme aus dem Halter wird ein kleines Filterpapierstückchen an die capillare Öffnung am Röhrchenboden angedrückt (um allfälliges Ausfließen von Sediment zu vermeiden). Um eine Vermischung von Zellen und überstehendem Plasma zu verhindern, muß das Röhrchen vertikal gelagert werden.

c) Photometrie im Coleman-Junior-Spektrophotometer. Gemessen wird gegen dest. Wasser. Das Röhrchen kommt in den modifizierten Adapter c (Abb. 1): Entsprechend der Röhrchendicke wurde die bestehende Bodenvertiefung nach unten

vollständig durchgebohrt, so daß nur die Plasmasäule im Lichtspalt erscheint. Zweimalige Ablesung in gleicher Schichtebene bei 6500 Å.

d) *Auswertung.* Die Werte sind Trübungseinheiten (100% Transmittance T = Trübung 0). Umrechnung in Einheiten *optischer Dichte* nach der Formel: $D = -\log T \cdot k$ (k = Faktor für Schichtdicke).

Diskussion der Methode. Bei Hämolyse sind die Werte zu hoch. Bei stark erhöhten Hämatokritwerten muß zuerst etwas Sediment abgelassen und dann erneut zentrifugiert werden. Bei ungenügender Citratmenge kann Fibrin in Form eines feinen Strumpfes ausfallen, der eine starke Trübung vortäuscht. Das Fibrin läßt sich mit einer Glasnadel nach unten schieben oder entfernen. Die Trübungsmessung kann mit dieser Methode in 15 min erfolgen.

II. Die Fettbelastung

In Anlehnung an MORETON wurde folgende *Testmahlzeit* verwendet: 0,1 l Rahm pro m² Körperoberfläche (aus Größe und Gewicht errechnet), was mittlere Mengen von 150—200 ml Rahm ergab. Der Fettgehalt betrug 35,5% (Handelsprodukt). Nach 12—14stündigem Fasten wurde der Rahm jeweils morgens, zusammen mit 2 Tassen Kaffee und 3 Stück Zwieback gegeben.

Rahm erwies sich als sehr bekömmliche Form von Fett. Nur in ganz vereinzelten Fällen trat Durchfall auf; die Resorption war dann unvollständig. Die mittlere *Fettmenge* für eine Person von 70 kg und 170 cm Größe beträgt bei 180 ml Rahm 64 g. In einem einzelnen Bilanzversuch fand sich bei einer Zufuhr von 103 g Fett 9,0 g wieder im Stuhl, was einer normalen Fettausnutzung entspricht. Während der Versuchsdauer waren Rauchen, Essen und Trinken oder stärkere Bewegungen nicht gestattet.

Ergebnisse

1. Einfache Fettbelastung beim Normalen. Diese stellt die Grundlage dar für die späteren Versuche. Abb. 2 zeigt die Trübungskurve einer Normalperson. Den einzelnen Abschnitten liegt folgendes physiologische Geschehen zugrunde:

Abschnitt A — Latenzperiode. Die Plasmatrübung nimmt wenig oder gar nicht zu. Diesem Kurventeil entspricht die Magenverweildauer des Fettes, die Passage in die oberen Dünndarmabschnitte, der Durchtritt in die Darmlymphgefäße und der Transport durch den Ductus thoracicus.

Detaillierte Untersuchungen erlauben die genaue Bestimmung des Eintrittes der ersten Lipoproteide in den großen Kreislauf. Dieser erfolgt am häufigsten nach etwa 50 min, wobei aber Zeiten bis 90 min noch als normal gelten können. Verlängerungen der Latenzzeit mit anschließend normaler Resorption sind namentlich durch eine längere Magenverweildauer bedingt. MARDER et al. untersuchten bei alten und jungen Versuchspersonen die mittlere Verweildauer einer bestimmten Fettmenge im Magen. Dabei stellten sie bei den Alten (über 68jährige) eine

Verlängerung um etwa 30 min fest. Diese „Unbekannte“ im Verlauf der Fettresorption ließe sich theoretisch durch *duodenale* Fettapplikation eliminieren. Wir haben dies in einigen Fällen (s. S. 95) versucht; die Resorption war aber deutlich schlechter als bei oraler Zufuhr.

Ein steilerer Anstieg der Anfangsstrecke ist seltener durch beschleunigte Magenpassage und Resorption bedingt als durch unvollständige Nüchternheit. Noch vorhandene Chyluslipoproteide werden dabei durch den chylagogischen Reiz der Fetteinnahme sofort in den Kreislauf ausgeschwemmt. Der 1-Std-Wert kann deshalb als Kontrolle einer genügenden Fastenzeit verwendet werden.

Abschnitt B. Der aufsteigende Kurvenschenkel bis zum Gipfelpunkt entspricht hauptsächlich dem *Resorptionsvorgang*. Steiler Anstieg bedeutet rasche, hoher Gipfel (im Rahmen der Norm) gute Resorption. Aber auch der *Klä-*

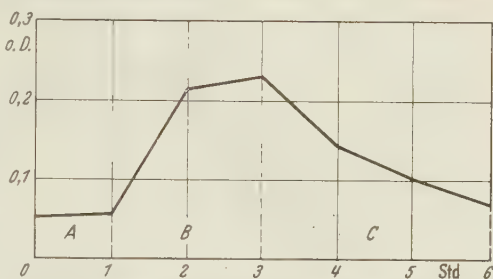


Abb. 2. Trübungskurve einer Normalperson nach einfacher Fettbelastung (schematisch)

*runge*vorgang tritt schon in Erscheinung; sein Beginn dürfte mit dem Auftreten der ersten Fettpartikel im Blut zusammenfallen. Der Kurvengipfel, oder an seiner Stelle der oft flache Kurvenrücken, ist Ausdruck eines Gleichgewichtes zwischen Fettzufuhr aus dem D. thoracicus und der Klärungsaktivität. Daneben spielen für den Verlauf der Strecke B Faktoren eine Rolle, die schwer zu erfassen sind, wie anatomische Struktur und Fassungsvermögen des Thoracicus-Lymphsystems, dessen Trägheit und den Lymphfluß verändernde Reize.

Abschnitt C. Während dem nur leicht abfallenden Anfangsteil kann immer noch Fett resorbiert werden. Nach 4—5 Std jedoch ist dieser Vorgang beendet oder das Fett hat den Dünndarm verlassen, womit ein weiterer Übertritt in die Lymphgefäße kaum mehr in Frage kommt. Nach 4—5 Std wird der Kurvenverlauf somit nur mehr von den Auffangorganen bzw. dem Klärungsmechanismus bestimmt. Nach 5—8 Std wird beim Normalen der Nüchternwert wieder erreicht.

Der Nüchternwert. Nach Errechnung des Mittelwertes von 16 Personen ergibt sich ein Normalbereich von 0,000—0,077 o. D. Nüchternplasma ist schon makroskopisch vollständig klar (ebenso läßt sich die Trübung nach häufigen Bestimmungen schon mit bloßem Auge im Gegenlicht annähernd abschätzen).

Unterschiedliche Nüchternwerte entstehen durch ungleiche Farbintensität des Plasmas, d. h. verschiedenen Bilirubin- und Wassergehalt des Plasmas. Über Nüchternwerte bei Chy-Zählung s. S. 86.

Die Maximalwerte. Sie fanden sich bei 17 Normalpersonen nach 2 Std in 5 Fällen, nach 3 Std in 10 Fällen, nach 4 Std in 2 Fällen.

Eine etwas verzögerte Gipfelbildung bei alten Personen ist nicht gesichert, weil die Anzahl der Fälle zu klein ist.

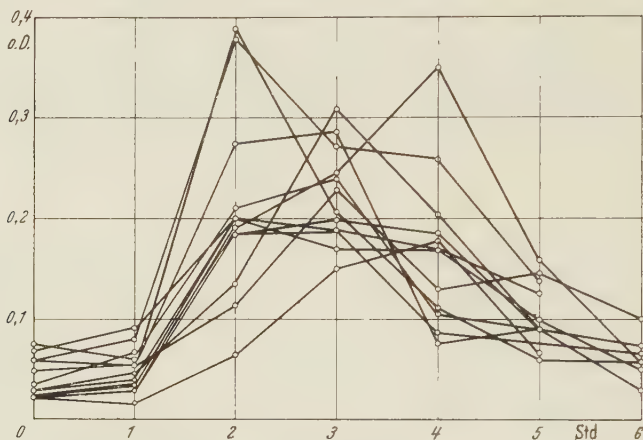
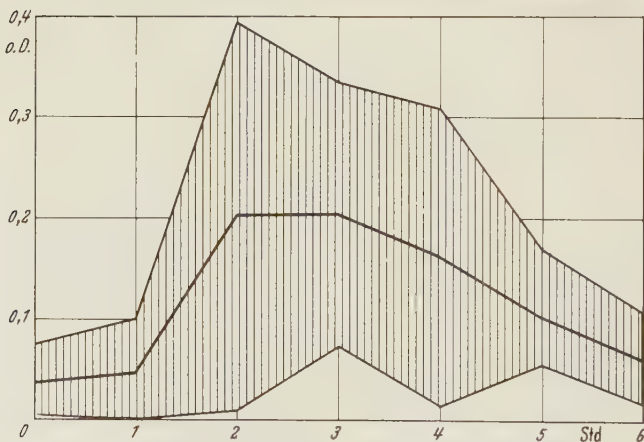


Abb. 3. Trübungskurven verschiedener Normalpersonen



[Abb. 4. Normalbereich der Trübung bei einfacher Fettbelastung

Der Normalbereich bei einfacher Fettbelastung. Aus 12 Trübungskurven von Normalpersonen haben wir den Mittelwert und die Standardabweichung des Normalbereiches errechnet (Abb. 3 u. 4).

Die allgemein großen Schwankungen im Fettstoffwechsel finden sich auch beim Belastungsversuch. Die untere Grenze des Normalbereiches kommt infolge Rechts- und Linksverschiebung einzelner Kurven sehr tief zu liegen (z. T. infolge späteren Resorptionsbeginnes, z. T. wegen früherem Abfall).

Resorptionsstörungen, deren Kurven außerhalb der unteren Grenzen fallen sollten, lassen sich kaum mehr beurteilen, es sei denn durch Planimetrierung der von den Trübungskurven eingeschlossenen Flächen.

Unregelmäßigkeiten im Kurvenverlauf, wie z. B. 2. Gipfelbildung im absteigenden Schenkel, sind oft auf irgendwelche chylagogischen Reize zurückzuführen, z. B. körperliche Betätigung, Emotionen u. a.

Physiologische Abweichungen von der Normalkurve im höheren Alter. 5 eigene Kurven älterer Normalpersonen liegen innerhalb des Normalbereiches. Damit werden weder die Befunde von BECKER et al. (stark erhöhte und prolongierte ChyM), noch der rasche Anstieg zu höheren Maximalwerten nach GRÜNER u. HILDEN bestätigt.

Pathologische Kurven (s. Abb. 5). Für die Diagnose „Hyper-ChyM“ muß der Normalbereich stark überschritten werden. Als „Hypo-chylomikronämie“ bezeichnen wir jene Fälle, deren Trübungskurven das untere Drittel des Normalbereiches nicht überschreiten.

a) *Hypo-ChyM* — *Resorptionsstörung*.

1. Fall S., 38 Jahre: Status nach Magenresektion.

2. *Duodenalbelastung*. — Fall D.: Praktisch fehlender Kurvenanstieg, keine Resorption. Bei insgesamt 5 Duodenalbelastungen war die Resorption immer schlecht oder fehlte ganz. Die erwünschte Umgehung der unbekannten Magenentleerungszeit mißlang damit. Ursachen der mangelhaften Resorption: das Trauma der Sondierung, die ziemlich plötzliche und relativ massive Rahmzufuhr ohne kontrollierten p_H ins Duodenum, die Ausschaltung des für die Gallen- und Lipasesekretion und damit für die Fettresorption wesentlichen Sekretinmechanismus.

b) *Hyper-ChyM*: 3. Fall St.: *Adipositas*, Cystitis. 38jährige Frau, 104 kg bei etwa 160 cm Körperlänge. Fettansatz vorwiegend am Stamm. Blutdruck 145/95 (gel. bis 210/105). Gesamtcholesterin 196 mg-%. SR: 38/70. Nach 5 Std wird ein mehrfach über der Norm liegender Wert erreicht (o. D. 0,660) ohne Klärungstendenz.

4. Fall B.: *Cushing-Syndrom*: Diabetes mellitus, Hypertonie (180/115 Hypothyreose, allgemeine Arteriosklerose, Cystitis. — 48jährige Frau, 79 kg, 155 cm. SR: 25/50; *Gesamtfett* 2080 mg-%, Cholesterin 536 mg-%, davon Ester 90 mg-%. Blutzucker 250 mg-%, Kalium 24,5 mg-%. Von

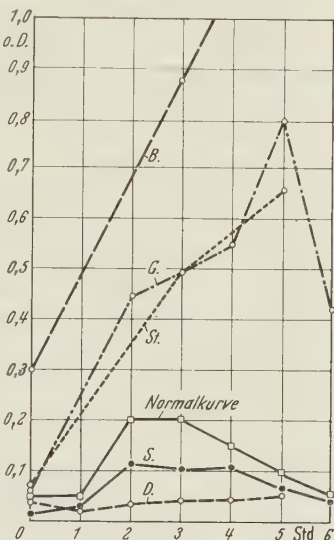


Abb. 5. Pathologische Trübungskurven bei einfacher Fettbelastung

einer Nüchtern-HyperChyM aus (0,300) erfolgt ein rapider Anstieg zu nicht mehr meßbaren Werten nach 5 Std ohne jegliche Klärungstendenz.

5. Fall G.: 64jähriger Mann. Status nach *Vorderwandinfarkt* (vor 6 Wochen), Gonarthrose. — SR: 8/23, Blutdruck 130/80 (früher bis 200/100). — 83 kg, 167 cm. Der hohe Gipfel von 0,800 o. D. wird erst nach 5 Std erreicht; Klärung auf den halben Wert erfolgt nach 6 Std.

Diskussion. Bei ungestörter Fettresorption wird die Trübungskurve vor allem durch den Klärungsvorgang bestimmt. Eine Hyper-ChyM ist daher auf jeden Fall als Klärungsinsuffizienz zu interpretieren, wobei diese absolut oder relativ sein kann. Ungenügende Klärung kann auf verschiedene Weise zustande kommen: 1. Durch mangelnde Bildung von Klärungsfaktor (z. B. Mangel von endogenem Heparin). 2. Durch Klärungsferment-Antagonisten. Bei „in vitro“-Klärung sind dies Chlorionen, Fettsäuren, gallensaure Salze und diverse andere, z. T. körperfremde Substanzen. 3. Durch Unterfunktion oder Ausfall des Organs, in dem die Klärung vorwiegend stattfindet. 4. Durch Erschöpfung des Klärungsfaktors bei übermäßigem Fettangebot (rel. Insuffizienz). 5. Durch Wirkung eines „lipid-mobilizers“.

Jede dieser Möglichkeiten stützt sich auf bestimmte experimentelle Befunde; keine vermag für sich allein das Problem der Klärungsinsuffizienz zu lösen. Bei unseren Versuchen handelt es sich um Einzelfälle, wobei jede Diskussion vorsichtig zu bewerten ist. Fall 5 wird mit den Atheroskrosefällen zusammen auf S. 100 diskutiert.

Bei *Adipositas* (Fall 3) ist eine Hyper-ChyM nicht erstaunlich, wenn eine solche auch nicht regelmäßig auftritt. Das Depotfett ist nicht inertes Gewebe, sondern wird dauernd umgesetzt, so daß man von einer eigentlichen „Transportlipämie“ sprechen kann. Jede neue Fettzufuhr kann leicht zu einer momentanen KF-Insuffizienz führen. In unserem Fall ist die Gesamtfettmenge nicht bekannt. Über die Rolle des lipid-mobilizers bei Fettsucht, die recht interessant sein dürfte, finden sich in der Literatur keine Angaben.

Beim *Cushing-Syndrom* (Fall 4) ist eine Vermehrung des Serumfettes bekannt. Eine starke Hyper-ChyM nach Fettbelastung ist deren Folge. Da in unserem Falle gleichzeitig eine Hypothyreose, ein Diabetes mellitus und Atherosklerose vorhanden sind, klinische Bilder, von denen jedes für sich schon mit einer Hyper-ChyM assoziiert sein kann, ist eine Erklärung der übermäßigen Trübung schwierig. Primär dürfte die hypophysäre Störung sein, da sie die Hypothyreose und den Diabetes erklären kann. Aufschlußreich könnte in diesem Falle der lipid-mobilizer sein, da er nach SEIFTER u. BAEDER in der Hypophyse produziert wird und sich besonders reichlich in mit Cortison behandelten Tieren (Ratten, Pferden) nachweisen läßt.

Die *einfache Fettbelastung* ermöglicht die Erfassung der folgenden groben Störungen des Fettstoffwechsels:

1. Deutliche Resorptionsstörungen.
2. Starke Verzögerungen oder Ausfall des Klärungsprozesses.

Weiteren Einblick in Klärungsabnormitäten erhofften wir uns von *Fettdoppelbelastungen*.

2. Fettdoppelbelastungen. Diese führten wir aus in Analogie zur Staub-schen Glucosedoppelbelastung. Wir verfolgten mit diesen Versuchen 2 Ziele: 1. sollte durch eine 1. Fettgabe Klärungsenzym im Übermaß

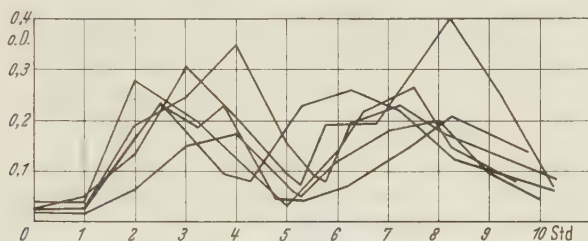


Abb. 6. Normalkurven bei Fettdoppelbelastung

freigesetzt werden, wodurch nach der 2. Belastung eine promptere Klärung erfolgen würde. analog dem „Staubeffekt“. 2. sollte bei einer Insuffizienz des Klärungsfaktors (oder des verantwortlichen Organs) die 1. Fettportion eine Erschöpfung desselben veranlassen (oder des Aktivators), was nach der 2. Belastung eine stärkere Hyper-ChyM zur Folge hätte.

Methodik. Die 1. Fettbelastung erfolgt nach dem beschriebenen Schema. In stündlichen Intervallen wird der Verlauf der Lipämie verfolgt. Sobald der absteigende Kurvenschenkel dem Nüchternwert zustrebt, wird die 2. Fettportion in gleicher Quantität gegeben.

a) *Normalkurven.* Abb. 6 zeigt die Kurven verschiedener Normalpersonen (Laborpersonal, „Patienten“). Die physiologische Streuung ist größer als bei der einfachen Belastung. Dazu trägt hauptsächlich der variable Zeitpunkt der 2. Fettgabe bei. Wir haben die Kurven im doppelten Maßstab der folgenden Abbildungen aufgezeichnet und die von ihnen umschriebene Fläche planimetriert. Wir erhielten einen Normalbereich von 27—77 cm².

Die erwartete Absenkung der 2. Trübungskurve trat nicht ein, oder dann nur mit einer unverwertbaren Unregelmäßigkeit. Auffallend ist der sofortige und meist steile Anstieg der Kurve nach der 2. Fettgabe. Der Anstieg erfolgt, bevor nennenswerte Mengen Rahm den Dünndarm erreicht haben. Das bedeutet, daß der lymphagoge Reiz der 2. Fettportion noch im Thoracicusgebiet vorhandene Chylomikronen in den Kreislauf zur Ausschüttung bringt. Wenn trotz dieses Kumulierungs-

effektes die 2. Kurve im allgemeinen nicht höher ansteigt, so bedeutet dies, daß sie — unter Annahme einer ungestörten Resorption — relativ tiefer liegt als die 1.

b) *Pathologische Kurven*: Die von der Doppelkurve eingeschlossene Fläche = Totaltrübung liegt außerhalb des Normalbereiches. Werte unterhalb des Normalbereiches werden als Hypo-ChyM, Werte darüber als Hyper-ChyM bezeichnet.

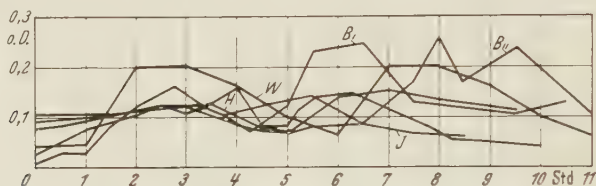


Abb. 7. Resorptionsstörungen bei Fettdoppelbelastung

Hypo-ChyM. Diese ist Ausdruck einer *Resorptionsstörung*. Das Kurvenbild kann folgenden Aspekt haben:

a) Beide Kurven verlaufen flach; der Anstieg ist träge (W und H, Abb. 7).

b) Die 2. Kurve liegt niedriger als die 1. (J.). Die 2. Fettportion wird nicht mehr resorbiert, sie bewirkt nur noch eine Chylusentleerung.

c) 1. Kurve flach, 2. höher: Fall B. (Sprue) von Abb. 7. Aus der Summierung mit dem von der 1. Portion resorbierten Fett resultiert eine 2. Kurve von fast normaler Höhe.

Die Totaltrübung von 5 Fällen (Abb. 7), hiervon 2 Duodenalbelastungen, beträgt 21—27,5 cm².

Von rein theoretischem Interesse ist die Möglichkeit, daß 1. bei einer Resorptionsstörung, die sich mit einer Klärungsinsuffizienz kombiniert, zufällig ein normales Kurvenbild entstehen könnte, 2. eine niedrigere 2. Kurve wie bei Fall J. (Abb. 7) durch einen Bahnungseffekt zustande kommen kann.

Hyper-ChyM. Hauptkriterium ist die Totaltrübung, die 77 cm² übersteigen muß. Diese Flächenvermehrung kann entweder als Überhöhung des Normalbereiches oder als verzögerte Klärung wenig erhöhter Werte, aber auch als Kombination von beiden erfolgen.

Die hyperlipämischen Kurventypen sind auf Abb. 8 u. 9 vereinigt. Es handelt sich um 16 Fettdoppelbelastungen. Kriterien für die Auswertung sind die *Totaltrübung* (Normalbereich bis 77,5 cm²) und der *Trübungsgrad nach 10 Std* (Normalbereich bis 0,167 o. D.).

a) Beurteilung nach der *Totaltrübung*. 12 pathologische Fälle: 6 Myokardinfarkte, 2 periphere Atherosklerosen, 3 Lungen-Tbc, 1 Status nach Hepatitis.

b) Beurteilung nach der 10 Std.-Trübung. 15 pathologische Fälle: 6 Myokardinfarkte, 4 periphere Atherosklerosen, 3 Lungen-Tbc, 1 Status nach Hepatitis, 1 Hypertonie mit Globalinsuffizienz.

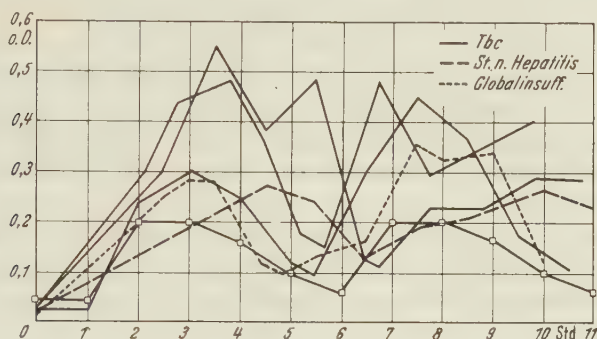


Abb. 8. Hyper-ChyM bei Patienten ohne Atherosklerose nach Fettdoppelbelastung

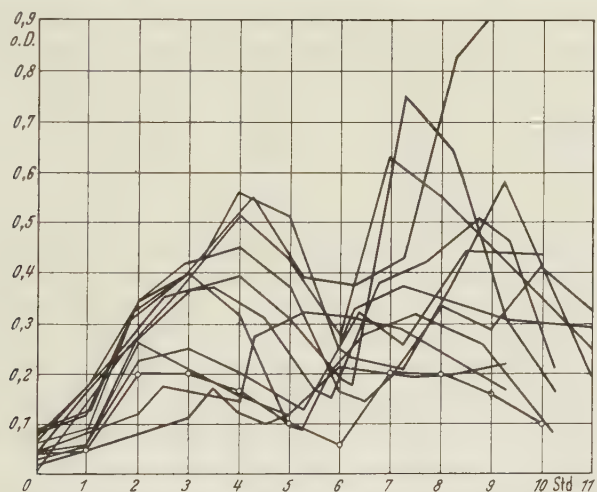


Abb. 9. Hyper-ChyM bei Atherosklerosepatienten nach Fettdoppelbelastung

c) Beurteilung nach Totaltrübung und 10 Std.-Trübung. 11 pathologische Fälle: 6 Myokardinfarkte, 2 periphere Atherosklerosen, 3 Lungen-Tbc.

Die höchsten Trübungswerte kommen durchwegs bei Myokardinfarkten vor (Maximum 175,5).

Diskussion. Die physiologischen Schwankungen der Trübungskurven bei der Fettdoppelbelastung sind groß. Die Normalkurven zeigen kein einheitliches Bild: Teils liegt der 2. Gipfel höher, teils auf gleicher Höhe oder auch tiefer als der 1. Da die 2. Belastung vor Erreichung des zu erwartenden Nüchternwertes erfolgt, darf die Basis der 2. Kurve als

erhöht angenommen werden. Das bedeutet, daß der 2. Gipfel relativ niedrigere Werte erreicht als bei der 1. Belastung. Daraus auf eine Bahnungswirkung des durch die 1. Fettgabe im Überschuß ausgeschütteten Klärungsfaktors zu schließen, in Analogie zur Glucosedoppelbelastung, ist bei der kleinen Zahl von Fällen vielleicht gewagt.

Bei den Hyperlipämien ist keine deutliche Gesetzmäßigkeit zwischen 1. und 2. Kurve zu beobachten, wenn auch die Totaltrübung bei der 2. Belastung durchschnittlich größer ist. Wir stellen deshalb nur die wirklich stark von der Norm abweichenden Resultate der Gesamtkurve zur Diskussion.

Zum Nachweis einer *Resorptionsstörung* erübrigt sich die Doppelbelastung, da die Hypo-ChyM schon nach einmaliger Fettgabe meist deutlich ist. Eine Hypo-ChyM infolge übermäßiger Klärungsaktivität ist bis jetzt nicht beobachtet worden.

Bei der Hyper-ChyM der 3 *Tuberkulosefälle* (schwere kavernöse Lungen-Tbc-Fälle) ist ein Zusammenhang zwischen verminderter Klärungsaktivität und massivem Lungenausfall, als an der Klärung beteiligtem Organ nicht auszuschließen. Die Zahl der Fälle genügt nicht. Zudem wurde in einem Fall während der Fettbelastung Ringerlösung transfundiert. Eine Hemmung des Klärungsfaktors durch Chlorionen (s. S. 96) könnte die Hyper-ChyM erklären.

Die *Atherosklerosepatienten* zeigen konstante und stärkste Hyper-ChyM. Dabei ist ein Unterschied zwischen Coronar- und peripheren Gefäßsklerosen auffallend: Die Infarktpatienten haben durchwegs stärkere Lipämien. Auch in der Literatur figurieren immer wieder die Myokardinfarkte als Prototypen des atherosklerotischen Geschehens, zumindest im Zusammenhang mit Lipidstoffwechselstörungen. Man kann sich fragen, ob der pathophysiologische Gefäßprozeß des jüngeren Coronarpatienten überhaupt identisch ist mit jenem des alten Cerebralsklerotikers.

Die Hyper-ChyM des Atherosklerotikers nach Fettbelastung beruht wahrscheinlich auf einer Störung des Klärungsmechanismus (s. S. 85 u. 96). Anhaltspunkte für Heparinmangel sind vorhanden. Ein Zusammenhang mit der Herzmuskelnekrose läßt sich ausschließen: das Infarktereignis liegt mit einer Ausnahme (4 Wochen) mindestens 6 Wochen zurück. Eine Beziehung zum *Cholesterin* — das mit der Atherogenese irgendwie verknüpft ist — läßt sich bei unseren Fällen nicht beobachten. Die Gesamtwerte bewegen sich zwischen 128 und etwa 260 mg-%, d. h. innerhalb fast normaler Grenzen. Die Nüchternwerte für *Gesamt fett* können für die Hyper-ChyM nicht verantwortlich gemacht werden, denn die entsprechenden Zahlen liegen zwischen 400 und 795 mg-%, d. h. im Normal-

bereich. Eine Relation zwischen erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit und Stabilität der Blutlipide läßt sich ebenfalls ausschließen. Es finden sich fast normale (6/21, 8/23) neben erhöhten Werten (26/50 usw.) bei unseren Atherosklerosepatienten.

Ein Myokardinfarkt entsteht häufig im Anschluß an eine fettreiche Mahlzeit, und zwar oft nach einem Intervall von ungefähr 2 Std, d. h. zur Zeit der ansteigenden ChyM. Diese Tatsache läßt, zusammen mit den folgenden Ergebnissen, auf einen direkten Zusammenhang der alimentären Hyper-ChyM mit der Coronarthrombose schließen. Nach dem Zentrifugieren von Fingerblut konnten wir (bei Verwendung konstanter Mengen Na-Citrat) oft *im Moment der stärksten ChyM einen Fibrinausfall* beobachten. WALDRON berichtet von einer deutlichen Verkürzung der Gerinnungszeit (bis 45%) 1 Std nach Rahmeinnahme. Ähnliche Beobachtungen bei FULLERTON. WRIGHT et al. konnten diese Befunde nicht bestätigen. LASCH u. SCHIMPF dagegen stellten kürzlich eine Herabsetzung der Gerinnungszeit nach Butterbelastung fest, die 120—150 min nach der Mahlzeit am stärksten war. Die Veränderung der von den Autoren bestimmten Gerinnungsfaktoren (Vermehrung von Faktor VII, Verminderung von Serumantithrombin und Aktivitätszunahme der Thrombokinase) läßt sich teilweise auf einen *Heparinmangel* zurückführen. Dieser tritt temporär während des Klärungsvorganges auf infolge einer „Heparinkonsumation“ durch die Bildung von Klärungsferment.

In 3 Fällen haben wir während einer Fettbelastung die Gerinnungszeit bei Normalen mit dem Heparintoleranztest kontrolliert. Eine Verkürzung um 30% ließ sich einmal nach 2 Std nachweisen. Nach 4 Std trat dagegen eine deutliche Verlängerung der Gerinnungszeit auf (bei einem 2. Fall geschah dies nach 3 Std ohne vorausgehende Verkürzung). Man darf hier wohl an eine übermäßige Freisetzung nach vorausgehender „Konsumation“ denken.

Unter der Annahme einer allgemein verminderten Klärungsaktivität beim Atherosklerotiker kann eine einzelne starke Fettgabe bei einem fortgeschrittenen Gefäßprozeß genügen, allein über den Gerinnungsmechanismus eine Thrombose der Kranzgefäße auszulösen. Neurogene Gefäßefflüsse wirken dabei unterstützend.

Zusammenfassung

1. Chylomikronen und Lipoproteide werden als nahe verwandte Lipideiweißpartikel des Blutes beschrieben. Sie unterscheiden sich vor allem in quantitativer Hinsicht. Die Chylomikronen und damit der Klärungsvorgang lassen sich optisch leicht verfolgen. Chylomikronen wie feiner

disperse Lipoproteide stehen nach der Literatur in kausaler Beziehung zur Atherosklerose.

2. Eine Mikromethode für Fingerblut (0,15 ml) zur nephelometrischen Messung der Chy-Trübung wird beschrieben.

3. Es werden Normalbereiche der Trübungskurven nach einfacher und doppelter Fettbelastung aufgestellt.

4. Die einfache Fettbelastung eignet sich zum Nachweis von Resorptionsstörungen.

5. Fettdoppelbelastungen ergeben stärkste Trübungen, d. h. größte Klärungsinsuffizienz bei Atherosklerosefällen (Myokardinfarkte). Gerinnungsveränderungen unter Fettbelastung deuten auf die maßgebende Beteiligung von Heparin am Klärungsvorgang hin.

Herrn Professor Dr. H. STAUB schulde ich großen Dank für die Überlassung des Themas und für seine vielfachen Anregungen. Danken möchte ich auch Herrn A. ZÄHNDLER, Laborchef des Asyls, für wertvolle Ratschläge in technischen Belangen sowie den Herren Dr. M. PILLER und Dr. H. THÖLEN für ihr Interesse an meiner Arbeit.

Literatur

ACKERMANN, P. G.: Serumcholesterol, Phospholipid and Lipoprotein-Levels in Elderly Male-Subjects. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **88**, 447 (1955). — ADLERSBERG, D., L. E. SCHAEFER and S. R. DRACHMAN: Studies on Hormonal Control of Serum Lipid Partition in Man. *J. clin. Endocr.* **11**, 67 (1951). — ADLERSBERG, D., L. E. SCHAEFER and R. DRITCH: Adrenal Cortex and Lipid Metabolism: Effects of Cortisone and ACTH on Serum Lipids in Man. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **74**, 877 (1950). — ALBRINK, M.: The Relation of Neutral Fat to Lactescence of Serum. *J. clin. Invest.* **34**, 147 (1955). — ANDERSON, N. G., and B. FAWCETT: An Antichylomicronemic Substance Produced by Heparin Injection. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **74**, 768 (1950). — ANFINSEN, CH. B.: The Role of Heparin in Lipoprotein Metabolism. *Science* **1952**, 583. — BECKER, G. H., J. MEYER and H. NECHELES: Fat Absorption and Atherosclerosis. *Science* **1949**, 529. — Fat Absorption in Old and Young Age. *Gastroenterology* **14**, 80 (1950). — BERGSTRÖM, S., B. BORGSTRÖM and M. ROTTENBERG: Intestinal Absorption and Distribution of Fatty Acids and Glycerides in the Rat. — *Acta physiol. scand.* **25**, 120 (1952). — BLIX, G., A. TISELIUS and H. SVENSSON: Lipids and Polysaccharides in Electrophoretically Separated Blood Serum Proteins. *J. biol. Chem.* **137**, 485 (1941). — BLOOM, B., and F. T. PIERCE: Relationship of ACTH and Cortisone to Serum Lipoproteins and Atherosclerosis in Human. *Metabolism* **1**, 155 (1952). — BROWN, W. D.: Effects of Heparin and Protamin on Alimentary Lipemia in Rats. *Acta physiol. scand.* **30**, 324 (1954). — BÜCHER, K., u. H. STAUB: Weitere Untersuchungen zum Mechanismus der Leukopenie und Leukocytose nach intravenöser Glykogenzufuhr. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **194**, 506 (1940). — COHN, E. J., F. R. N. GURD, D. M. SURGENOR, B. A. BARNES, R. K. BROWN, G. DEROUAUX, J. M. GILLESPIE, F. W. KAHUT, W. LEVER, C. H. LIU, D. MITTELMAN, R. F. MOUTON, K. SCHMID and E. UROMA: A System for the Separation of Human Blood: Quantitative Procedure for

the Separation of the Protein Components of Human Plasma. *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 465 (1950). — COLLENS, W., M. M. BANOWITSCH and J. COLSKY: Lipoprotein Studies in Diabetic Atherosclerosis. *J. Amer. med. Ass.* **1954**, 814. — CONSTANTINIDES, P., A. CAIRNS and A. WERNER: Antilipemic Activity of Sulfated Polysaccharides. *Arch. int. Pharmacodyn.* **99**, 334 (1954). CONTI, C., e D. ANDREANI: Variazioni lipemiche da corticotropina ipofisaria. *Folia endocr. (Pisa)* **4**, 87 (1951). — CUNNINGHAM, R. N., and B. A. PETERS: Chemical Nature of the Ultramicroscopical Particles of Serum. *Biochem. J.* **32**, 1482 (1938). — DRURY, A.: Effect of Cortisone on Lipid Metabolism of Plasma, Liver and Aorta and on Retrogression of Atherosclerosis in the Rabbit. *Amer. J. Physiol.* **187**, 66 (1956). — DURRUM, E. L., H. M. PAUL and E. R. B. SMITH: Lipid Detection in Paper Electrophoresis. *Science* **1952**, 428. — ELKES, J. J., and A. C. FRAZER: The Composition of Particles seen in Normal Blood under Darkground Illumination. *J. Physiol. (Lond.)* **95**, 68 (1939). — ENGELBERG, HYMAN: Human Endogenous Clearing-Factor. *Amer. J. Physiol.* **181**, 309 (1955). — ERMALA, P., L. R. HOLST and K. SETÄLÄ: Lipomiconemia in Mice caused by Parenteral Administration of Fat. *Amer. J. med. Sci.* **222**, 436 (1951). — FEINBERG, H., L. RUBIN, R. HILL, C. ENTENMAN and I. L. CHAIKOFF: Reduction of Serum Lipids and Lipoproteins by Ethionine Feeding in the Dog. *Science* **1954**, 317. — FRAZER, A. C.: Lipoproteins. *Arch. sci. physiol.* **2**, 169 (1948). — *Disc. Faraday Soc.* **6**, 81 (1949). — Le système d'absorption des graisses. *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)* **33**, 961 (1951). — FRAZER, A. C., and H. C. STEWART: Ultramicroscopic Particles in Normal Serum. *J. Physiol. (Lond.)* **87**, 53 (1936). — Chylomicrograph Technique. *J. Physiol. (Lond.)* **95**, 21 (1939). — FULLERTON, H. W., W. I. A. DAVIE and G. ANASTASOPOULOS: Relationship of Alimentary Lipemia to Blood Coagulability. *Brit. med. J.* **1953**, 250. — GAGE, S. H., and P. A. FRISH: Fat Digestion, Absorption and Assimilation in Man and Animals as Detected by the Darkfield Microscope and a Fat soluble Dye. *Amer. J. Anat.* **34**, 1 (1924). — GERTLER, M. M., and J. OPPENHEIMER: The Interrelationships of Serum Lipids in Men and Women past 65 Years of Age and their Bearing of Atherosclerosis. *Circulation* **7**, 533 (1953). — GOFMAN, J. W., F. T. LINDGREN and H. ELLIOTT: Ultracentrifugal Studies of Lipoproteins of Human Serum. *J. biol. Chem.* **179**, 973 (1949). — GOFMAN, J. W., F. LINDGREN, H. ELLIOTT, W. MANTZ, J. HEWITT, B. STRISOWER and V. HERRING: The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. *Science* **1950**, 166. — GOFMAN, J. W., F. T. LINDGREN, T. P. LYON, H. A. ELLIOT and B. STRISOWER: Blood Lipids and Human Atherosclerosis. *Circulation* **2**, 161 (1950). — GOFMAN, J. W.: Index of Coronary Artery Atherogenesis. *Mod. Med. G. B.* **119** (1953). — GOFMAN, J. W., F. GLAZIER, A. TAMPLIN, B. STRISOWER and O. DELALLA: Lipoproteins, Coronary Heart Disease and Atherosclerosis. *Physiol. Rev.* **34**, 589 (1954). — GOLDBLOOM, A. A.: Lipidogram by Paper Electrophoresis in Normal Patients 80—90 Years of Age. *Amer. J. dig. Dis.* **22**, 51 (1955). — GOTTFRIED, S. P., R. H. POPE, R. H. FRIEDMAN, I. B. AKERSON and S. DiMAURO: Lipoprotein Studies in Atherosclerotic and Lipemic Individuals by means of Paper-Electrophoresis. *Amer. J. med. Sci.* **229**, 34 (1955). — GRAHAM, D. N.: The Influence of Heparin on the Metabolism of Lipoproteins. *Circulation* **4**, 666 (1954). — GROSSMAN, M. I., J. STADLER, A. CUSHING and L. PALM: Relation of Lipolysis to Deturbidification and Returbidification in Heparin-Induced Lipemia Clearing-Phenomenon. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **88**, 132 (1955). — GRÜNER, A., and T. HILDEN: The Occurrence of Chylomicrons in the Blood of Young and Old Individuals. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **5**, 236 (1953). — GRÜNER, A.: The Effect of Heparin and Protamin-Sulphate on the Occurrence of Chylomicrons in Human Blood. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **5**, 241 (1953). — GULLIVER, G.: Dublin Med. Press 1840. — HAHN,

P. F.: Abolishment of Alimentary Lipemia following Injection of Heparin. *Science* **1943**, 19. — HAUSS, W. H., u. E. BÖHLE: Über die Fettfraktionen im Blut bei Kreislaufkranken, insb. bei Herzinfarktpatienten. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **202**, 579 (1955). — HERBST, F. S. M., W. F. LEVER, M. E. LYONS and N. A. HURLEY: Effect of Heparin on Lipoproteins in Hyperlipemia. *J. clin. Invest.* **34**, 581 (1955). — HEWITT, J. E., T. L. HAYES, J. W. GOFMAN, B. J. HARDIN and F. T. PIERCE: Effects of Total Body Irradiation upon Lipoprotein Metabolism. *Amer. J. Physiol.* **172**, 579 (1953). — HEWSON, W.: On the Blood. *Philosoph. Trans.* 60 u. 61 (1773). — HOOD, B.: Studies on Heparin and the Lipemia Clearing-Factor. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **6**, 1 (1954). — HUEPER, J.: Arteriosclerosis. *Arch. Path. (Chicago)* **18**, 895 (1942). — Arteriosclerosis. *Arch. Path. (Chicago)* **20**, 211 (1944). — *Arch. Path. (Chicago)* **39**, 117 (1945). — Inderbitzin, Th.: Experimente zum Fettstoffwechsel. *Schweiz. med. Wschr.* **1955**, 675. — JAHNKE, K.: Klinische Ultrazentrifugen-Untersuchungen. — III. Die Lipoproteide im Serum, ihre Differenzierung und klinische Bedeutung. *Z. exp. Med.* **125**, 59 (1955). — KATZ, L. B., G. J. RHODES, R. S. GEORGE and C. MOSES: Total-Cholesterol, Cholesterol-Lipid-Phosphorus Ratio and Sf 12—20 Concentration in Hypertension, Diabetes and Coronary Artery Disease. *Amer. J. med. Sci.* **225**, 120 (1953). — KOERNICK, E., and H. G. MORE: *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **74**, 602 (1950). — KORN, E. D.: Properties of Clearing-Factor Obtained from Rat Heart Acetone Powder. *Science* **1954**, 399. — KOVACS, B. M.: Lipemia Clearing Effect of Chlorpromazine. *Experientia (Basel)* **12**, 376 (1956). — LASCH, H. G., u. K. SCHIMPF: Blutgerinnung und alimentäre Fettbelastung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **203**, 146 (1956). — LAURELL, E. B.: Composition of Chylomicrons Isolated from Rats Lymph. *Acta physiol. scand.* **30**, 289 (1954). — Preliminary Data on the Composition and Certain Properties of Human Chylomicrons. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **6**, 22 (1954). — LEVER, W. F., P. A. J. SMITH and N. A. HURLEY: Effects of Intravenous Heparin on the Plasma Lipoproteins in Primary Hypercholesterolemic Xanthomatosis. *Science* **1953**, 99. — LEWIS, L. A., M. L. QUATIFE and J. H. PAGE: Lipoproteins of Serum, Carriers of Tocopherol. *Amer. J. Physiol.* **178**, 221 (1954). — LORENZINI, R.: Osservazioni sulla fisionomia elettroforetica delle LP del siero. Il quadro lipoproteico nella semeiologia funzionale delle epatopathie. *Fegato* **1** (1956). — Ref. in: *Kongr.-Zbl. ges. inn. Med.* **172**, 312 (1956). — MACHEBOEUF, M. M. A.: Recherches sur les phosphoaminolipides et les stérides du serum et du plasma sanguin. *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)* **11**, 268 (1929). — MACLAGAN, N. F., and J. D. BILLIMORIA: Food Lipids and Blood Coagulation (Prelim. Rep.). *Lancet* **1956**, 235. — MARDER, L., and G. H. BECKER: Fat Absorption and Chylomicronemia. *Gastroenterology* **20**, 43 (1952). — MENG, H. C., CH. HOLLE and W. E. COLE: Some Factors Affecting the Clearing of Neutral Fat Emulsion by Post-Heparin Plasma. *Amer. J. Physiol.* **179**, 314 (1954). — MERINGER, W. J., u. Y. POROSOWSKA: Influence of Phosphorulated Hesperidin on Fat Tolerance Curves in vivo and in vitro. *J. App. Physiol.* **6**, 173 (1953). — MILCH, L. J., R. F. REDMOND, W. W. CALHOUN: Plasma-Lipoprotein Changes induced by Acute Local Cold Injury. *Amer. J. med. Sci.* **225**, 416 (1953). — MORETON, J. R.: Atherosclerosis and Alimentary Hyperlipemia. *Science* **1947**, 190. — Physical State of Lipids and Foreign Substances Producing Atherosclerosis. *Science* **1948**, 107. — Chylomicronemia, Fat Tolerance and Atherosclerosis. *J. Lab. clin. Med.* **35**, 393 (1950). — MÜLLER, H. F.: Über einen bisher nicht beobachteten Formbestandteil des menschlichen Blutes. *Ctrbl. f. allg. Path. u. path. Anat.* **7**, 529 (1896). — NERKING, J.: Über Fett-Eiweißverbindungen. *Arch. Physiol.* **85**, 330 (1901). — ONCLEY, J. L., and F. R. N. GURD: Composition and Properties of Human Serum beta-Lipoproteins. *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 458 (1950). — OVERBECK, G. A., and J. VAN

DER VIES: Clearing Factor and Lipase. *Biochem. J.* **60**, 665 (1955). — PALM, L., H. C. MOELLER, J. STADLER and M. I. GROSSMAN: The Effect of Heparin on Lipemia of Human Serum. *Army Med. Nutrit. Lab., Denver (Col.)*. Ref. in: *Ber. ges. Physiol.* **177**, 145 (1955). — PATERSON, J. C.: Serum Lipids in Human Atherosclerosis. *Circulation* **13**, 232 (1956). — PEDERSEN, K. O.: Ultracentrifugal Studies on Serum and Serum Fractions. Uppsala 1945. — PIERCE, F. T. jr.: The Interconversion of Serum Lipoproteins in vivo. *Metabolism* **3**, 142 (1954). — PITTONI, A., et E. R. ROSSI: Les oscillations lipémiques rythmiques et quelques-uns des facteurs qui les influencent. *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)* **33**, 982 (1951). — POMERANCE, J., W. H. BEINFELD and M. CHESIN: Serum Lipid and Fat Tolerance Studies in Normal, Obese and Atherosclerotic Subjects. *Circulation* **10**, 742 (1954). — REISER, R., and M. J. BRYSON: Route of Absorption of free Fatty Acids and Triglycerides from the Intestine. *J. biol. Chem.* **189**, 87 (1951). — ROBINSON, D. S.: The Chemical Composition of Chylomicra in the Rat. *Quart. J. exp. Physiol.* **40**, 112 (1955). — Further Studies on the Lipolytic System induced in Plasma by Heparin Injection. *Quart. J. exp. Biol.* **41**, 195 (1956). — ROBINSON, D. S., and J. E. FRENCH: The Role of Albumin in the Interaction of Chyle and Plasma in the Rat. *Quart. J. exp. Physiol.* **38**, 233 (1953). — SCHRADER, W., R. BIEGLER u. G. BECKER: Über die Beteiligung der Lunge am Fettstoffwechsel. *Z. exp. Med.* **126**, 125 (1955). — SCHWARTZ, L., A. WOLDOW and R. A. DUNSMORE: Determination of Fat Tolerance in Patients with Myocardial Infarction. *J. Amer. med. Ass.* **149**, 364 (1952). — SCHWARTZ, L., R. A. DUNSMORE and A. GOLDMAN: In Vitro Milk Clearing-Test for Determination of the Lipid Clearing-Factor in Human Plasma. *Science* **1953**, 482. — SEIFTER, J., and D. H. BAEDER: Relation of Endocrines and Clearing-Factor Inhibitors to Hyperlipemia in Fasted Animals. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **93**, 63 (1956). — SHORE, B.: A Heparin-activated Enzyme-System of Human Plasma. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **88**, 73 (1955). — SHORE, B., and V. G. SHORE: Amino Acid Composition of the Proteins of Human Serum Lipoproteins. *Plasma (Milano)* **2**, 621 (1954). — SINGER, H., J. SPORN and H. NECHELES: Fatty Acid Absorption and Chylomicrons. *Science* **1953**, 722. — SPITZER, J. J.: Removal and Mobilization of Lipids in Normal and Hepatectomized Dogs. *Amer. J. Physiol.* **181**, 83 (1955). — STAUB, H.: Bahnung im intermediären Zuckerstoffwechsel. *Biochem. Z.* **118**, 93 (1921). — Pankreas. In: *Handb. der normalen und patholog. Physiologie*, S. 645. Berlin: Springer 1930. — STAUB, H., u. K. BUCHER: Über den Mechanismus der Leukopenie nach i.v.-Glykogenzufuhr. *Klin. Wschr.* **1938**, 1555. — Zum Mechanismus der Leukopenie nach i.v.-Glykogenzufuhr. *Schweiz. med. Wschr.* **1943**, 904. — STAUB, H., et K. MÉZEY: *Rev. méd. Suisse rom.* **57**, 480 (1937). — STAUB, H., K. MEZEY u. G. GOLANDAS: Leukopenie nach intravenöser Zufuhr kolloidaler Kohlehydrate. *Klin. Wschr.* **1938**, 1501. — STEIGER, W. A., CH. J. D. ZARAFONETIS, G. M. MILLER, J. SEIFTER and D. H. BAEDER: Preliminary Report on the Effects of Plasma Lipid Mobilizing Factor in Man. *Amer. J. med. Sci.* **232**, 605 (1956). — SWAHN, B.: A Method for Localization and Determination of Serum Lipids after Electrophoretical Separation on Filter Paper. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **4**, 98 (1952). — Studies on Blood Lipids. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **5**, 9 (1953). — SWANK, R. L.: Changes in Blood produced by a Fat Meal and by Intravenous Heparin. *Amer. J. Physiol.* **164**, 798 (1951). — SWANK, R. L., and V. WILMOT: Chylomicra: Their Composition and Their Fate after i.v.-Injection of small Amounts of Heparin. *Amer. J. Physiol.* **167**, 403 (1951). — SWANK, R. L., and E. ROTH: Chylomicron and Clearing-Reaction: Effect of Heat and Refrigeration. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **86**, 1 (1954). — TIDWELL, H. C.: Mechanism of Fat Absorption as Evidenced by Chylomicrograph Studies. *J. biol. Chem.* **182**, 405 (1950). — WALDRON, J. M.: The Local and Systemic

Effects of Cream on Blood Coagulation: A Physiological Basis for Early Feeding in Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology* **17**, 360 (1951). — ZINN, W. J., and G. C. GRIFFITH: A Study of Fat Globules in Atherosclerosis and Non-Atherosclerotic Male Subjects. *Amer. J. med. Sci.* **220**, 597 (1950). — ZINN, W. J., J. B. FIELD and G. C. GRIFFITH: Effect of Heparin and Treburon in Postprandial Hyperlipemia. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **80**, 276 (1952). — ZÖLLNER, H., E. ROTHMUND u. W. SEITZ: Ein antilipämisches, nicht gerinnungshemmendes Abbauprodukt des Heparins. *Klin. Wschr.* **1954**, 1096.

Dr. GEORG HARTMANN, Medizinische Universitätsklinik, Basel (Schweiz)

